

対光縮瞳反射を用いた新しい痴呆診断システムの研究

福 本 一 朗*・史 学 敏*

A new method to diagnose dementia using miosis by light reflex

Ichiro FUKUMOTO・Xuemin SHI

Institute of Biomedical Engineering, Nagaoka University of Technology

Abstract: Several subjective test batteries have been used to evaluate the degree of dementia, which are neither precise or consistent. Recently Scinto et al. have proposed an objective method using mydriatic over-reaction by dropping Tropicamide in the eye of the demented patient. But their method needs medicine with some side effects and the long measuring time (30min). In order to improve the method, we are going to apply visible light to the subject's eye and measure the miotic reactions, of which the demented clearly are slower and weaker than the normal elders. Computer simulations based on a mathematical model of miotic reaction are executed to study the differences in miosis between the normal and the demented. The time constant parameters of activities in the autonomic nervous system are proved to be useful for discriminating the dementia from the normal. As our new method is simple, precise, easy, fast and harmless, it may become an objective diagnostic routine to diagnose the degree of dementia in the clinical settings.

Key words: dementia, miosis, light reflex, autonomic nervous system, computer simulation

1. はじめに

現在の痴呆診断法としては長谷川式知能評価スケール (HDS-R) など面接による主観的判定法などが用いられているが、その実施には熟練と時間が必要とされ、また定量的客観性にも乏しい。^{17) 18)} (Table.1)

Table.1 Diagnostic methods of dementia

主観的判定法	客観的判定法
MMS(mini-mental-state) HDS-R 仮名拾いテスト 前頭葉テスト 痴呆自動診断システム (内山等)	視覚誘発電位法 (吉浜等) 点眼散瞳試験 (Scinto等)

一方Scinto等はACh-antagonistトロピカミド0.01%を点眼した時の散瞳反応が過剰になることを利用してアルツハイマー型痴呆 (SDAT) を客観的に診断する点眼散瞳試験を試みている。¹⁰⁾ この方法は痴呆度を純粋な生理学的データから定量的に計測することができる点で優れているが、薬剤を使用せねばならないた

め医師以外のスタッフだけでは実施することができず、また散瞳反応を利用しているために1データを得るための測定に30分以上の時間がかかるという欠点を有している。(Table.2)

Table.2 Features of the Scinto's method

1. 客観的計測可能。
2. 散瞳剤tropicamide 0.01%使用。
→適応禁忌 (緑内障) 等
→慎重投与 (小児・高齢者)
3. 医師以外には実施困難。
4. 測定時間30分以上。
5. 計測点の抽出困難, 精度不良。

本研究では対光縮瞳反射の神経生理学的機序と痴呆症との関係を考察し、瞳孔直径に注目してその応答の数理的モデル化を行う。さらに同モデルを用いた計算機シミュレーションを実行することにより、通常の計測手法では直接計測が困難な脳内自律神経系活動度パラメータの推定方法を示す。次に得られたパラメータにより痴呆患者の特徴を明らかにすると同時に痴呆高齢者と健常高齢者とを容易に鑑別する方法を提案する。

原稿受付: 平成10年5月22日

*長岡技術科学大学生物系

2. 縮瞳反応による痴呆診断システム

我々の研究室では眼球反射に対する刺激方法として無害な可視光を利用し、散瞳反射より応答の早い縮瞳反射を計測することでScintoらの方法の欠点を改善し、簡易にして迅速な客観的痴呆診断方法を開発している。¹⁹⁾ Fig.1に我々の研究室で用いている縮瞳反応による痴呆診断システム構成図と計測手順を示す。

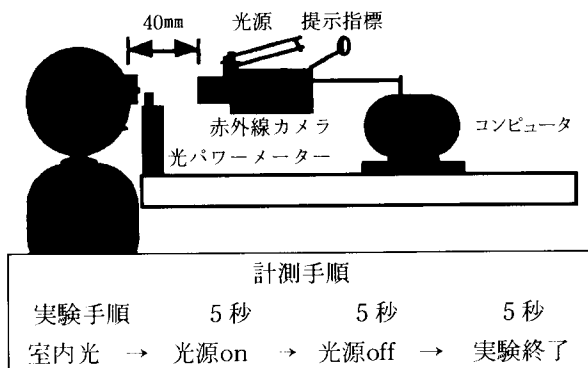


Fig.1 The proposed dementia diagnostic system using miosis by light reflex

本痴呆計測システムを用いてTable.3に示すような健常高齢者26名、アルツハイマー型痴呆患者24名と脳血管性痴呆13名などの痴呆患者の縮瞳反応を計測した結果を、Fig.2に示す。Fig.2を見ると、健常高齢者に比較してアルツハイマー型痴呆患者も脳血管性痴呆患者も明らかに異なった応答を示していることがわかる。

Table.3 The subjects' feature of the clinical experiment for light reflex

被 経 者	人 数(人)	平均年齢(歳)
健 常 高 齢 者	26	75.2± 5.3
アルツハイマー型痴呆(AD)	24(17+7)	78.5± 9.5
脳 血 管 性 痴 呆	13(3+10)	79.3± 7.7
そ の 他 の 痴 呆	9	72.2±10.5

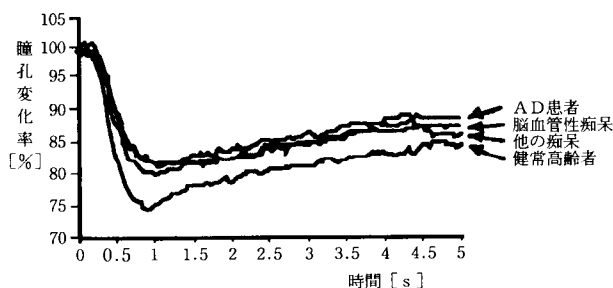


Fig.2 Examples of the light reflex curve

またFig.2の縮瞳曲線において瞳孔収縮が最大になるまでの時間(瞳孔収縮時間)を算出し、各被験者毎の平均をとって鑑別診断を試みたグラフをFig.3に示す。健常高齢者とアルツハイマー型痴呆患者とは危険率1%で、脳血管性痴呆患者とは危険率5%で有意な瞳孔収縮時間差の存在することがわかる。

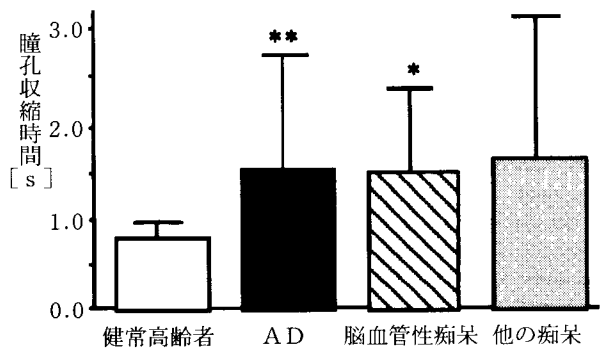


Fig.3 Diagnosis of dementia by pupil constriction time. *risk 5%, **risk 1%

また同様に各グループ毎の瞳孔の収縮率(瞳孔変化率=瞳孔照射後最小縮瞳径/瞳孔照射前の瞳孔径)をFig.4に示す。

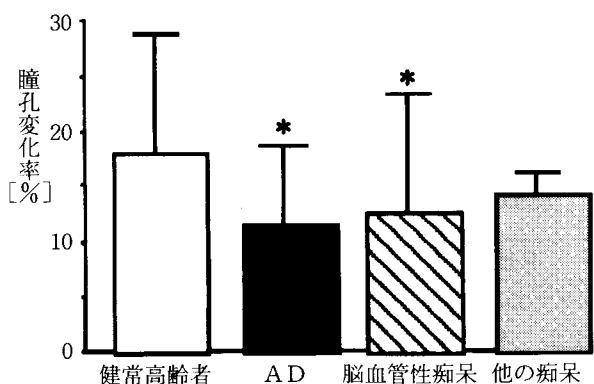


Fig.4 Diagnosis of dementia by pupil constriction rate. *risk 5%

Fig.3とFig.4を総合するとFig.2で予想されたように、健常高齢者に比してアルツハイマー痴呆と脳血管性痴呆患者の場合には瞳孔収縮時間は延長しており、同時に瞳孔変化率は減少していることが明らかである。

この対光縮瞳反応を用いた痴呆度計測法は、無害で迅速性にも優れしかもなんらの薬剤をも用いないために医師以外の医療職員にも簡易に実施可能という優れた特徴を有している。(Table.4)

Table.4 The features of new diagnostic method of dementia by light reflex

1. 無害な可視刺激光使用。
2. 迅速な（数秒）縮瞳反射採用。
3. パラメディックのみで実施可能。
4. 光源とカメラだけの簡単な計測系。
5. 自動診断装置開発の可能性。
6. 痴呆の生理的意義との対応性。
7. 痴呆の種類鑑別の可能性。

しかし本方法の神経生理学的機序は今まで解明されていないため、本研究では神経モデルと実験結果との対応からその機序を推定するとともに、有効な診断パラメータの抽出方法について検討したので報告する。

3. 対光縮瞳反射の生理学的機序

対光反射の神経学的機序はFig.5に示すように動眼神経・瞳孔括約筋を介する副交感神経系（Parasymp）と、頸部交感神経節・瞳孔散大筋を介する交感神経系（Symp）とのバランスであると考えられている。^{1) - 4)}

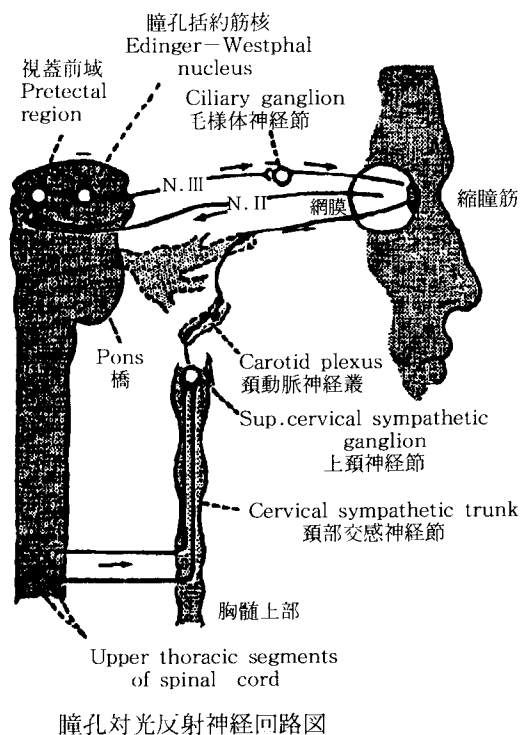


Fig.5 The nervous system of light reflex

次にさらに詳細な神経伝達物質に着目した縮瞳反射の数理的モデルをFig.6に示す。

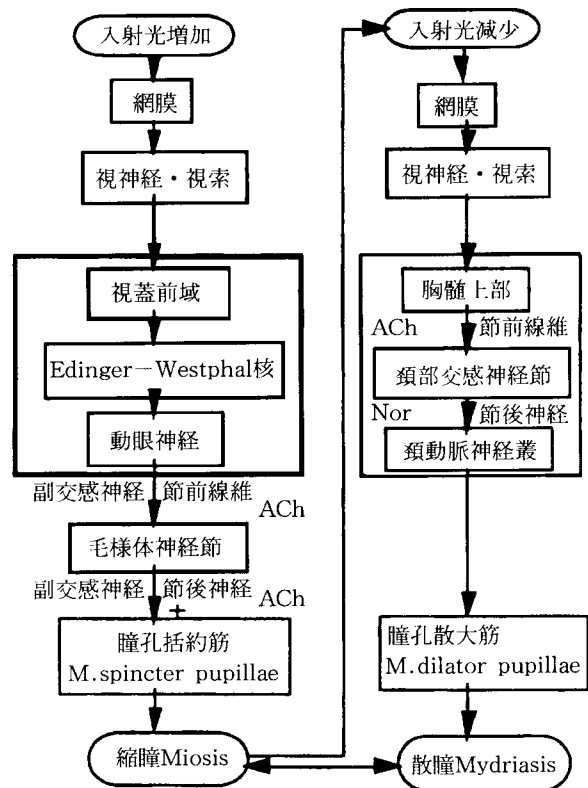


Fig.6 A neuro-physiological model of the light reflex considering neuro-transmitters

さてこのような生理学的機序から、痴呆患者の対光縮瞳反射変化がどのように説明されるであろうか？^{6) - 9)}

痴呆高齢者の視覚誘発電位を研究している吉浜等は、アルツハイマー型痴呆により閃光刺激視覚誘発電位 Flash visual evoked potentialの頂点潜時は遅延することを見いだしたが、それは痴呆による大脳皮質の変化を含め視覚伝導路や視覚野さらに視覚連合野や脳幹からの投射路を含んだ広範な障害を反映していると考えている。^{5) 11) - 16)}

4. 痴呆対光縮瞳反射の数理的モデル

本研究では痴呆疾患の対光縮瞳反射の数理的モデルを次の4つのサブモデルに分割して考察した。

[対光縮瞳反射の4つのサブモデル]

(1) 一次的縮瞳過程サブモデル

眼球への可視光線入射により遅れ時間dPと時定数kPをもって副交感神経系が駆動され縮瞳が開始されると考える。

(2) 二次的散瞳サブモデル

一次的縮瞳により入射光の減少が生じ、今度はそれ自体が刺激となって、遅れ時間 dS と時定数 kS により交感神経系が駆動されて部分的な散瞳が生じると考える。

(3) 縮瞳力散瞳力均衡モデル

瞳孔括約筋による縮瞳力 $P(t)$ と瞳孔散大筋による散瞳力 $S(t)$ の均衡により瞳孔開面積 $R(t)$ が決定されると仮定する。ここでは簡単のため $P(t)$ および $S(t)$ は時間 t を独立変数として指数関数的に変化するものとする。

(4) 痴呆による縮瞳パラメータ修飾モデル

痴呆により脳内 Acetylcholine: (ACh)の減少もしくは脳内 Adrenalin/Noradrenalin: (AD/Nor)の増加が生じ dP , kP , dS , kS の値が変化してゆくと仮定する。

上記の仮説のもとに対光縮瞳反射の数理的モデルを構築した。

[対光縮瞳反射の数理的モデル]

(1) 副交感神経系活動度 $P(t)$

副交感神経系活動度の遅れ時間 dP

副交感神経系活動度の時定数の逆数 kP

副交感神経系活動度の初期値 P_0

とすると、副交感神経系の活動度 $P(t)$ は次式(1)で表される。

$$P(t) = P_0 * \exp(-kP(t - dP)) \quad \text{式(1)}$$

(2) 交感神経系活動度 $S(t)$

交感神経系活動度の遅れ時間 dS

交感神経系活動度の時定数の逆数 kS

交感神経系活動度の初期値 S_0

とすると、交感神経系の活動度 $S(t)$ は次式(2)で表される。

$$S(t) = S_0 * (1 - \exp(-kS(t - dS))) \quad \text{式(2)}$$

(3) 瞳孔面積関数 $R(t)$

簡単のため副交感神経系の活動度 $P(t)$ はそのまま縮瞳力 $P(t)$ と等しいと仮定する。同様に交感神経系の活動度 $S(t)$ もそのまま縮瞳力 $S(t)$ となると仮定する。瞳孔面積 $R(t)$ はこの両者の和(あるいは差)で決定されることがもっとも自然であるので、最も簡単には次式(3)で表現されることになる。

$$R(t) = P(t) + S(t) \quad \text{式(3)}$$

(4) 縮瞳パラメータ時定数 kP 計算法

副交感神経系時定数 kP に関する文献値は現在まで見あたらないため、各被験者からの実測縮瞳グラ

フから算出する。Fig.7において縮瞳が始まる時点(dP , P_0), 縮瞳量が最大となり瞳孔面積が最小となった点を(m_x , m_y)とすると、簡単な計算式(4)から kP が算出される。(本論文では近似的に $m_x = dS$ と見なす。)

$$kP = \frac{\ln\left(\frac{m_y}{P_0}\right)}{dP - m_x} \quad \text{式(4)}$$

式(4)により kP を健常高齢者・痴呆患者について求めると各2名の平均値では、

$$kP = 0.31 \text{ (dementia)}$$

$$kP = 0.68 \text{ (normal)} \text{ となる。}$$

また現状では神経生理学的に推定の方法がないため、初期値の一次近似として交感神経系時定数 kS は kP に等しいと仮定してシミュレーションを行った。(ただ実際には10%の範囲内で変化させてもシミュレーション結果には大きな差異は見られなかった。)

$$kS = kP \quad \text{式(5)}$$

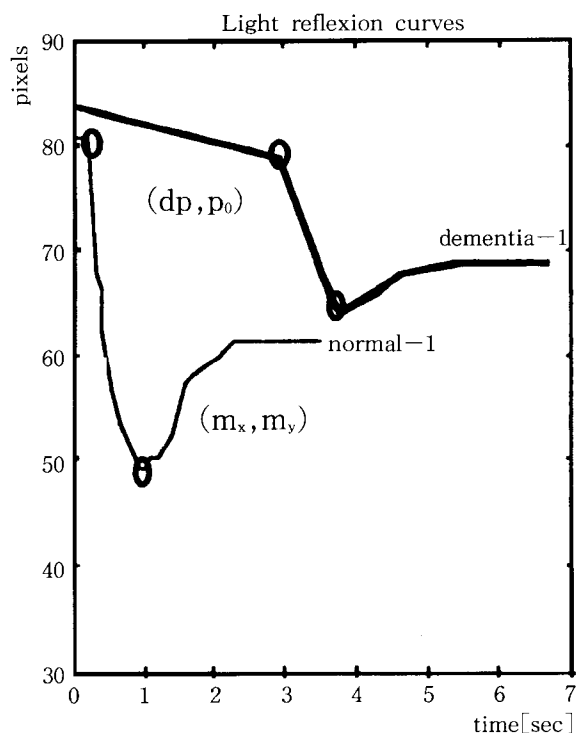


Fig.7 The parameters (dP , P_0) and (m_x , m_y) to obtain the time constant kP of parasympathetic nerve activity

5. 対光縮瞳反射の計算機シミュレーション

Scinto等の結果によるとSDAT痴呆患者においては副交感神経系の活動低下もしくは交感神経系の活動亢進があると考えられるが、そのいずれが優位であるかを実験的に証明することは困難である。本研究では眼球への可視光入射により副交感神経系が一定の時間遅れ dP と時定数 kP により駆動されると縮瞳が始まり、その縮瞳による入射光量減少により今度は交感神経系が一定の時間遅れ dS と時定数 kS （簡単のため今回は $kS=kP$ ）により駆動されると考えた数理的モデルを作成し、計算機シミュレーションを行った。²⁰⁾

Fig.8に健常人、Fig.9にSDAT患者の縮瞳反応の実測値とシミュレーション結果を対応させて示す。いずれも上段のグラフは副交感神経系 $P(t)$ ・交感神経系 $S(t)$ それぞれの活動度を示しており、また下段はその両者の和としての瞳孔開口面積 $R(t)$ のシミュレーション結果を実線で、実測による瞳孔縮瞳データを○印で同時に示している。両グラフを見ると簡単なモデルであったにもかかわらず両者の応答曲線は良く一致していることがわかる。

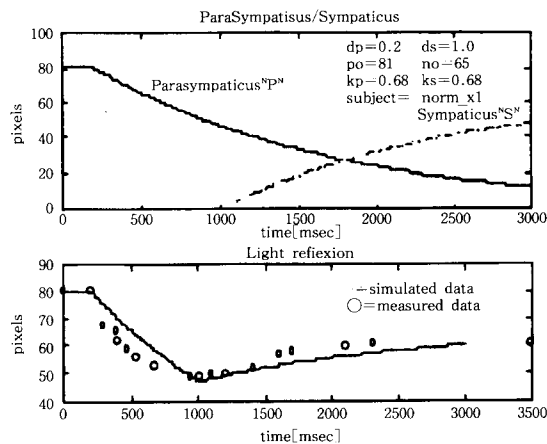


Fig.8 The light reflex simulation result of the normal elders

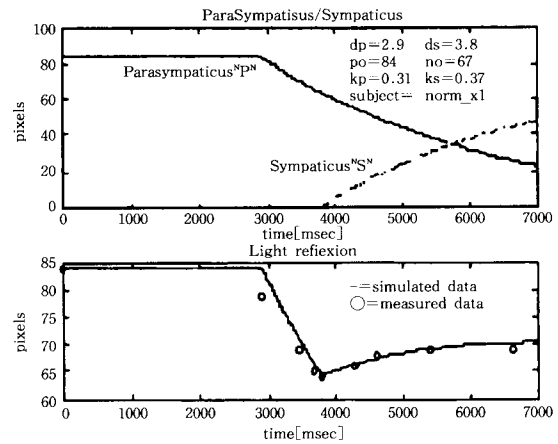


Fig.9 The light reflex simulation result of the demented patients

Fig.10に縮瞳率の極小値時間を基準とした各パラメータの分布を示すが、健常人と痴呆患者の両者は明瞭に分離されていることがわかる。また各2名ずつの健常高齢者と痴呆患者のパラメータの平均値を比較すると、Table.5に示すように痴呆になるに従い dP の増加とともに dS の減少も明らかに観察されることから、「痴呆患者では副交感神経の活動が低下しているとともに交感神経の活動も増大している」ことが推定できる。

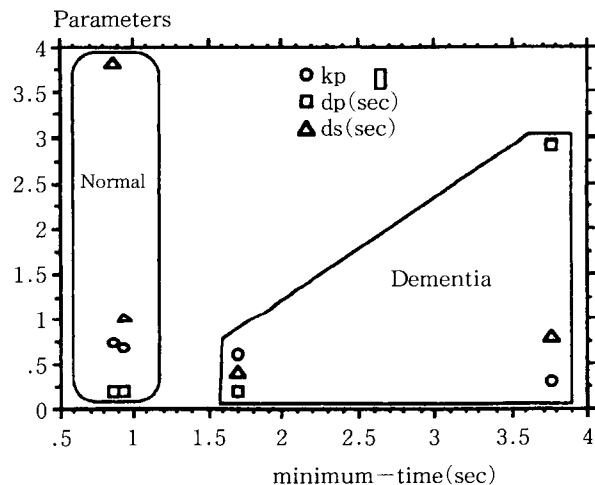


Fig.10 The discriminative parameter distribution pattern of the normal and the demented in light reflex

Table.5 The relationship between dP and dS
in the normal and the dementia

	normal	dementia
dP	0.2	1.6
dS	2.4	0.6

6. 結 論

眼球への可視光入射刺激により副交感神経系が一定の時間遅れdPと時定数kPにより駆動されると縮瞳が始まり、その縮瞳による入射光量減少により交感神経系が一定の時間遅れdSと時定数kS（簡単のため今回は $kS=kP$ と仮定）により駆動されると考えた数理的モデルを作成し、計算機シミュレーションを行った。簡単なモデルにもかかわらず健常人・痴呆患者両者の縮瞳応答シミュレーション曲線は双方とも実測値のグラフと良く一致した。

また縮瞳率の極小値時間を基準とした各パラメータの分布図を作成すると、健常人と痴呆患者とは明瞭に区分された。同時に個々のパラメータにおいてはdPの増加とともにdSの減少も明らかに観察されることから、「痴呆患者では副交感神経の活動が低下しているとともに交感神経の活動も増大している」ことが推定できた。

以上より計算機シミュレーションを併用した対光縮瞳反射計測法は痴呆の客観的かつ定量的診断法として有用と考えられる。

7. 謝 辞

本研究の基礎となった対光縮瞳反射のデータは長岡西病院・長岡西デイケアセンター・田宮病院・柏崎厚生病院の患者さん方を計測させていただいたものである。快くご協力をいただいたそのご厚情にこの場を借りて、長岡技術科学大学工学部生物系医用生体工学教室研究室員一同の深い感謝を捧げたい。

8. 痴呆縮瞳関連参考文献

（発表年代順）

- 1) 時実利彦編：「生理学体系V…脳の生理学」pp395, pp1040-1041, 医学書院1972
- 2) 谷道之著：「小眼科書」pp281, 金芳堂1973

- 3) 真島英信著：「生理学」pp216-217, 文光堂1974
- 4) 新見嘉兵衛著：「神経解剖学」pp100, 朝倉書店1976
- 5) 吉浜純：「アルツハイマー型老年痴呆における視覚誘発電位の topographic mapping の検討」脳波と筋電図, 21(3), pp230-237, 1993
- 6) 向野和雄：「瞳孔に対する概念と解剖」, 神経眼科Neuro/ophthalmol. Jpn. Vol.10, No.2, pp111-115, 1993
- 7) 吉富健志：「瞳孔に関する最近の薬理学的進歩」, 神経眼科Neuro/ophthalmol. Jpn. Vol.10, No.2, pp116-119, 1993
- 8) 島津邦男：「神経内科から見た瞳孔について」, 神経眼科Neuro/ophthalmol. Jpn. Vol.10, No.2, pp120-123, 1993
- 9) 臼井支朗：「MEの立場から見た瞳孔」, 神経眼科Neuro/ophthalmol. Jpn. Vol.10, No.2, pp124-127, 1993
- 10) L. F. M. Scinto etc："A potential Noninvasive Neurobiological Test for Alzheimer's Disease", Science, Vol.266, pp1051-1054, 1994
- 11) 石川哲・吉富健志・松井孝子・向野和雄：「視野の他覚的検出法に関する研究」, 日本の眼科Vol. 66, No.4, pp365-368, 1995
- 12) 第2回電子瞳孔計イリスコーダーC2514セミナー資料：「電子瞳孔計の糖尿病検査への応用」, 浜松ホトニクス株式会社, 1995.7.15
- 13) 第3回電子瞳孔計イリスコーダーC2514セミナー資料：「瞳孔分析と脳疾患への応用」, 浜松ホトニクス株式会社, 1996.8.24
- 14) 内海隆：「糖尿病における瞳孔病態の総論」, 臨床と研究, Vol.73, No.12, pp134-139, 1996
- 15) 湯口琢磨・海谷忠良：「糖尿病患者の瞳孔動態に及ぼす血液房水柵障害の影響」, 臨床と研究, Vol. 73, No.12, pp139-142, 1996
- 16) 右田己賀・山田研太郎・野中共平・池田英子・小柳敦子・小山和作：「糖尿病患者における瞳孔反応の分析」, 臨床と研究, Vol.73, No.12, pp142-145, 1996
- 17) 内山尚志・福本一朗：「高齢者痴呆自動診断システムの基礎研究」, 長岡技術科学大学研究報告, 第19号, pp51-60, 1997
- 18) 佐藤敦・板井智一・内山尚志・福本一朗：「画像提示装置を用いた老人性痴呆リハビリテーションシステムの開発」, 長岡技術科学大学研究報告, 第19

- 号, pp69-76, 1997
- 19) 史学敏・福本一郎ら:「光刺激を用いたアルツハイマー型痴呆自動診断システムの開発」, 医用電子と生体工学第36巻特別号, 3J2-6, pp694 (1998)
- 20) 福本一郎:「対光縮瞳反応を用いた客観的痴呆計測法の理論的検討」生体工学第36巻特別号, 3J2-5, pp693 (1998)